

125
2ij



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia

**ESTUDIO CINETICO COMPARATIVO
DEL ACIDO NALIDIXICO EN
POLLO DE ENGORDA**



T E S I S

Que para obtener el título de:
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

P r e s e n t a :

PMVZ Ernesto Marbán Certucha

**Asesores: M.V.Z. Héctor Sumano López
M.V.Z. Lilia Ana Paez García**



México, D.F.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

1989



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

RESUMEN	1
INTRODUCCION	2
MATERIAL Y METODO	9
RESULTADOS	17
DISCUSION	19
CUADROS Y GRAFICAS	23
BIBLIOGRAFIA	30

RESUMEN

Debido a la utilidad del ácido nalidixico en la clínica de aves y por la falta de datos acerca de su cinética se llevaron a cabo estudios de su comportamiento cinético posterior a su administración intramuscular y endovenosa en pollos de engorda. Por vfa intramuscular el fármaco permanece con niveles plasmáticos superiores a los mínimos inhibitorios por más de 48 hr con una sola aplicación de 25 mg/kg y por vfa endovenosa presentó un $V_d \text{ área} = 3.38 \text{ l/Kg}$, $C_0 = 2 \mu\text{g/ml}$, $V_c = 12.5 \text{ l}$, $Cl_t = 0.012 \text{ ml/min/kg}$ y $T_{1/2} = 7 \text{ hr con } 50 \text{ min}$ en un modelo cinético de 2 compartimientos. Por sus características cinéticas y por la aparente retención del fármaco en algún sitio extraplasmático se considera que puede resultar útil para el tratamiento de bacterias gram negativos a nivel tisular.

INTRODUCCION

Cuando originalmente se lanzó al mercado el ácido nalidíxico, se pensó que su única utilidad era como antiséptico urinario (9,14,15). De hecho, los preparados comerciales disponibles hasta hace uno o dos años estaban destinados a este fin. No obstante, tanto por el desarrollo de otras quinolonas dionomicadas fluorquinolonas (ácido pipemídico, anoxacina, enoxacina, norflexacilina y ciprofloxacina), como por algunos ensayos clínicos con ácido nalidíxico, uno de los usos de primera opción que encuentra este fármaco en la actualidad es el tratamiento de la shigelosis y colibacilosis en el ser humano (18,21). De hecho, su eficacia ha sido considerada como del 100% en el tratamiento de la shigelosis (18,21). También se ha aconsejado el uso de este fármaco en el tratamiento de salmonelosis de localización exclusivamente intestinal antes de que se inicie la fase sistémica (6) y de hecho es bien tolerado por seres humanos y animales de laboratorio (13).

* Prontuario de especialidades Veterinarias (PEV) 1900-1988.

En contraste, los principales textos de farmacología veterinaria mencionan poco uso de este agente quimioterapéutico para infecciones gastrointestinales y solo se presentan algunas evidencias sobre la sinergia de neomicina con ácido nalidíxico y ampicilina con ácido nalidíxico (7,8,11).

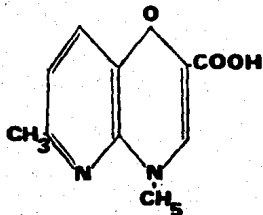
En curioso contraste, cuando se combina el ácido nalidíxico con un inhibidor de la síntesis de proteínas no aminoglicósido se presenta un efecto antagonista que abate notablemente el efecto bactericida del ácido nalidíxico (20). Congruente con la idea de que el ácido nalidíxico es algo más que un antiséptico urinario. Recientemente ha salido al mercado nacional un producto que contiene ácido nalidíxico destinado al tratamiento de infecciones entéricas (Nalidixin - Vrot; Laboratorios Vrot S.A.).

De acuerdo con las experiencias clínicas (*) así como algunos desaffos in vitro y contrario a lo que mencionan los textos de farmacología (3, 6, 9, 14, 15), el ácido nalidíxico tiene un espectro de actividad que manifiesta poca resistencia bacteriana y en la actualidad es uno de los productos más utilizados en la producción avícola.

* M.V.Z. Bernardo Lozano Dubernard.
Director General de Avimex, S.A. de C.V.

La cinética medicamentosa del ácido nalidíxico está perfectamente definida en el hombre y se han hecho algunos estudios cinéticos en animales domésticos en donde se ha encontrado que este fármaco tiene una vida media plasmática de aproximadamente 24 horas en los becerros (7). Sin embargo, a la fecha no existen estudios del comportamiento cinético de este fármaco en el organismo de las aves; por ello resulta ineludible la definición de su cinética; sobre todo porque las notables diferencias de las cinéticas entre las distintas especies no permite extrapolaciones directas entre ellas. Por ejemplo, por el amplio margen de seguridad este fármaco se utiliza como primera opción en seres humanos con shigelosis que sufren de neutropenia (18,21), mientras que, como efecto colateral en los perros se ha documentado la neutropenia inducida por ácido nalidíxico (4).

El ácido nalidíxico es uno de los agentes quimioterapéuticos derivado de las quinolonas que primero se utilizó en forma clínica (1). Es un químico sintético derivado de la naltiridina (20), estable en estado seco y poco soluble en agua (15,16). Su fórmula es 1 - etil - 1, 4 dihidro - 7 - metil - 4 - oxo - 1, 8 - naltiridina - 3 - ácido carbónico y su estructura química se presenta de la siguiente forma:



Formula estructural del ácido nalidíxico (2).

Existen pequeñas diferencias en lo que se refiere a la explicación del mecanismo de acción del ácido nalidíxico con respecto a las fluoroquinolonas, pero básicamente este mecanismo radica en la inhibición de la replicación del ADN bacteriano (6, 10, 13, 18, 20).

Se menciona que el ácido nalidíxico y la griseofulvina son análogos de las purinas e impiden de esta forma la síntesis del ácido desoxirribonucleico (ADN) por competencia; ocupando el sitio de éstas en el ácido nalidíxico (6).

Por otra parte se menciona que el ácido nalidíxico fue el primer inhibidor de la enzima conocida como girasa. Los inhibidores de esta enzima bacteriana son sustancias químicamente similares a las quinolonas y que a la fecha tienen mucho éxito como antibacterianos. La girasa es una enzima que es requerida durante los procesos de replicación, transcripción o recombinación del ADN y también participa en los mecanismos de reparación de dicho ácido (20). A pesar de tener tal efecto sobre el ADN, sus acciones sobre la síntesis proteica y el ácido ribonucleico son por el contrario muy limitadas (18). Su efecto también es nulo sobre la síntesis de lípidos y sobre la respiración bacteriana (13). También se ha demostrado que dicho fármaco reduce el pH de la orina de tal forma que produce una inhibición en el crecimiento bacteriano (18).

Dentro del espectro bacteriano inhibe gran cantidad de bacterias gram negativas in vitro en concentraciones de 1 a 50 $\mu\text{g/ml}$. Es eficaz contra bacterias como Escherichia coli, Aerobacter, Proteus, Klebsiella y Salmonella. Las Pseudomonas y en general todas las bacterias gram positivas son resistentes al ácido nalidíxico (10, 17). Este fármaco tiene su mayor efecto cuando las bacterias están en la etapa cumbre de su crecimiento y ocasiona alteraciones morfológicas como elongaciones y formas serpentinas (10, 13).

La resistencia bacteriana hacia este fármaco se debe a la selección de mutantes con la presentación de superinfección con microorganismos resistentes. No ha sido demostrada la resistencia bacteriana por medio de plásmidos y no hay resistencia cruzada con otros antimicrobianos (3, 18).

El ácido nalidíxico se absorbe hacia la sangre para alcanzar en seres humanos normales una concentración en el plasma de 3 a 50 $\mu\text{g/ml}$ con pH de 7.4 y en leche con pH 7.0 de 0.4 $\mu\text{g/ml}$ (16). Se une en un gran porcentaje con proteínas plasmáticas y es por lo que se le consideraba como un agente que no tenía una actividad sistémica significativa (3).

Posteriormente un 20% del fármaco se excreta por orina en forma activa con su metabolito hidroxilado y un 80% en forma inactiva como un conjugado glucurónico y ácido dicarboxilado (1,18). El ácido nalidíxico se elimina mejor en orina con un pH alcalino (16).

Entre las aplicaciones clínicas que se le pueden dar al ácido nalidíxico, como ya se mencionó anteriormente es la de antiséptico urinario (2, 9, 14, 15, 20), alcanzando niveles activos en la orina de 10 a 150 µg/ml (15); mencionandose que dichos niveles pueden llegar hasta los 250 µg/ml (18).

En humanos, el ácido nalidíxico tiene cierta toxicidad para el hígado y para el sistema nervioso central, por lo que puede ocasionar algunos problemas como hipertensión craneana, convulsiones, dolores de cabeza, sueño, mareos, fotosensibilización y otras reacciones que eventualmente se presentan como náuseas y diarreas por irritación gastrointestinal. También se ha observado eosinofilia, aumento de nitrógeno uréico sanguíneo, aumento de la transaminasa glutámica oxalacética y en algunos pacientes se ha reportado anemia hemolítica, atribuible a una deficiencia de glucosa - 6 - fosfato deshidrogenasa (3). Estos efectos no han sido informados en la literatura veterinaria.

Se debe tener cuidado al utilizar este fármaco en pacientes con daño hepático, con trastornos del sistema nervioso, sistema renal y durante la gestación; aunque en algunas mujeres embarazadas se ha utilizado sin ninguna complicación (3).

Es importante señalar que se ha informado de concentraciones mínimas inhibitorias para Escherichia coli de 1.2 µg/ml (13).

La mayor parte de la excreción de ácido nalidixico en seres humanos se lleva a cabo dentro de las 3 a las 5 primeras hr y la eliminación se aproxima al 100% a las 2 hr con una vida media de 1 a 5 hr aproximadamente (1). El volumen de distribución área que se ha determinado en humanos es de 0.26-0.45 l/kg (16); cifra que resulta muy baja para explicar su notable eficacia en el tratamiento de la shigelosis.

HIPOTESIS

La farmacocinética del ácido nalidixico en pollo de engorda difiere de la descrita para los seres humanos.

OBJETIVO

Determinar la farmacocinética del ácido nalidixico en pollo de engorda y compararla con la documentada en la literatura para seres humanos.

MATERIAL Y METODO

Se llevarán a cabo dos fases para definir la cinética del ácido nalidíxico.

A) Determinación de la cinética por vía endovenosa:

Conforme a los modelos establecidos que exigen la administración endovenosa de un fármaco para comprobar su cinética (12,19), se utilizaron 45 pollos de la raza Leghorn de 5 semanas de edad y con un peso promedio de 1 kg, a los cuales se les administró una dosis endovenosa única de 25 mg/kg de ácido nalidíxico (11) por la vena radial y se sangrarán 5 animales a tiempos preestablecidos de : 10, 20, 40, 60 min y 2, 4, 8, 16 y 24 hr obteniéndose muestras de suero, de las cuales se determinó la concentración plasmática del fármaco mediante el método de Bennett y col (5). De esta forma se obtuvo la fase de eliminación necesaria para los cálculos cinéticos clásicos que incluyen los siguientes parámetros:

$C_0 =$	Concentración al tiempo cero extrapolada.
$V_c =$	Volumen de distribución del comportamiento central.
$V_d \text{ área} =$	Volumen de distribución área.
$Cl \text{ t} =$	Depuración.
$\alpha \text{ y } \beta =$	Constantes de declinación inicial y terminal en las concentraciones séricas.
$T_{1/2} =$	Vida media posterior a la distribución.
$k_{12} \text{ y } k_{21} =$	Constantes de paso de un comportamiento a otro.
$K_{el} =$	Constante de eliminación central.
$A \text{ y } B =$	Intersección a tiempo cero con el eje de las fases de distribución y eliminación respectivamente. (19).

B) Determinación de la cinética por vfa intramuscular:

Para encontrar los niveles plasmáticos de ácido nalidíxico después de su aplicación intramuscular la cual lleva la misma dosis que para la administración endovenosa (11), se utilizaron 50 pollos divididos en grupos de 5 animales obteniéndose muestras sanguíneas a los siguientes tiempos: 15, 30 min, 1, 2, 4, 8, 24, 48, 60 y 72 hr.

En ambos casos las concentraciones plasmáticas de ácido nalidixico fueron determinadas conforme a lo establecido por Bennett y col (5), que se resumen de la siguiente manera :

1) Limpieza de la placa:

Se utiliza un refractario Pyrex de tipo convencional con las siguientes medidas: 22 cm de ancho, 26 cm de largo, 0.5 cm de grosor y 4.9 cm de altura. El refractario o placa se lava con la solución de alcohol etílico al 70% y un 4% de HCl; después lavar con acetona y flamear la placa. Finalmente se le coloca un vidrio (en forma de tapadera), de 24 cm de ancho, 26 cm de largo y 0.5 cm de grosor; para envolver la placa junto con el vidrio* en papel aluminio y después con papel cartoncillo.

* Tanto la placa como el vidrio se esmerilan para dar un cierre hermético.

2) Preparación del agar base:

En un matraz Erlenmeyer de 250 ml disolver 6.36 g de polvo (agar Müller-Hinton *) en 200 ml de agua destilada, colocar la solución en baño María hasta la completa dilución.

Esterilizar la placa, el agar base, un abatelenguas y el silicón lubricante a 121 °C, 15 libras de presión durante 15-20 min.

3) Preparación de la placa:

El silicón lubricante es colocado con el abatelenguas sobre el borde del refractario para dar un cierre completamente hermético al colocar encima el vidrio y evitar de esta manera cualquier posibilidad de contaminación. Posteriormente es vaciado el agar base en el interior de la placa, este se deja solidificar y se coloca dentro de una estufa durante un período de 16 a 24 hr a una temperatura de 37 °C. Este paso se realiza con la finalidad de que el agar pase una prueba de pureza.

* Bioxon de México S. A. de C. V.

Dr. Liceaga No. 117 Oaxaca Oax.

4) Resiembra de la bacteria:

Simultáneamente a los pasos anteriores, se toma una asada de Escherichia coli colicina positiva y se resiembra en un tubo de agar inclinado de infusión cerebro - corazón. Se coloca dentro de la estufa para obtener a las 24 hr bacterias viables.

5) Preparación del agar para inóculo:

En un matraz Erlenmeyer de 150 ml, disolver 5.2 g de agar (infusión cerebro - corazón *) en 100 ml de agua destilada, colocar la solución en baño María hasta la completa dilución.

Meter a esterilizar el agar, solución salina fisiológica (SSF), pinzas, penicilindros de acero inoxidable y puntas de micropipeta; para su posterior utilización.

El medio de cultivo o agar es contaminado, posteriormente a la esterilización (véase preparación de la suspensión de Escherichia coli) y este es vaciado a la placa de vidrio sobre el agar base (Müller - Hinton). El agar contaminado se deja solidificar.

> Bloxon de México S. A. de C. V.

6) Colocación de los penicilindros:

Cuando el agar contaminado ha solidificado, son colocados los penicilindros de acero inoxidable con las pinzas sobre este. En la base de la placa de vidrio se coloca una hoja con la distribución deseada de los penicilindros.

7) Llenado de los penicilindros:

Las soluciones son aplicadas con una micropipeta (Oxford)* de punta fina. Se le colocan las puntas (previamente esterilizadas) a la micropipeta y se succionan 50 μ l de las soluciones, dicha cantidad se coloca dentro de los penicilindros.

Después de haber realizado este paso se cultiva en la estufa a 37 °C durante 16 a 24 hr; posteriormente son retirados los penicilindros y leídas las zonas de inhibición con ayuda de un Vernier.

* Manufacturada por LANCER (division of Sherwood Medical)
St. Louis Mo. U. S. A.

8) Preparación de la suspensión de Escherichia coli:

Simultáneamente a la preparación del agar para inóculo (inciso 5), se colocan 5 ml de SSF en el tubo de la resiembra de bacterias (inciso 4), para obtener un lavado de estas.

En una cubeta se agregan 3.8 ml de SSF y 0.3 ml del lavado de bacterias. La densidad óptica de la suspensión es leída en un espectrofotómetro Spectronic 21 DU * y ajustado a 65% de transmitancia en 550 nm. Dicho espectro es previamente calibrado con una cubeta blanco que contiene solución salina fisiológica y en dicha calibración se obtendrá un 100% de transmitancia o 0% de absorbancia.

Para la preparación del agar contaminado se toman 0.5 ml de la cubeta que tenga la densidad óptica antes mencionada y es agregada al matraz que contiene el agar templado (infusión cerebro - corazón), se agita y se agrega a la placa de vidrio sobre el agar base.

* Bausch and Lomb. (Analytical Systems Division)
Copyright 1979 por Bausch and Lomb Inc. U. S. A.

9) Soluciones estandar de ácido nalidixico:

Pesar exactamente para obtener una concentración inicial adecuada a las diluciones que fluctuen entre 1 µg/ml a 100 µg/ml, utilizando el suero de aves sanas como diluyente. Con estas concentraciones se obtendrá la curva de recuperación-calibración (5).

RESULTADOS

Se llevaron a cabo noventa y cinco determinaciones de niveles plasmáticos de ácido nalidíxico. De ellas, cuarenta y cinco fueron después de la administración endovenosa del fármaco y cincuenta posteriores a la administración intramuscular.

La cepa bacteriana utilizada de Escherichia coli (colicina positiva), fue escogida como altamente susceptible del cepario de la empresa AVIMEX *.

La susceptibilidad del germen al ácido nalidíxico resulta ser homogénea en función de lo pequeño de las desviaciones estándar y su susceptibilidad es evidentemente dependiente de la dosis, como se manifiesta en el cuadro 1 y figura 1, en los que se define la curva de recuperación como sensible entre los rangos de 0.5 y 20 µg/ml; lo que resulta suficiente para detectar niveles terapéuticos mínimos y medios de ácido nalidíxico conforme a lo reportado en la literatura.

AVIMEX Laboratorios Avimex.

Hafz No. 16 México D. F.

La cinética del ácido nalidíxico por vía intramuscular se representa gráficamente en la figura 2 y en el cuadro 2 se presentan los datos de las réplicas y las concentraciones plasmáticas medias con sus desviaciones estandar de la fase de absorción de una sola dosis de fármaco a razón de 25 mg/Kg (11). Las concentraciones plasmáticas máximas se lograron a las 48 hr con un valor de 2.5 µg/ml.

El tiempo medio de absorción se estimó en 7 hr con 50 min. Nuevamente destacan en la progresión de los niveles plasmáticos una respuesta homogénea con desviaciones estandar muy pequeñas.

De acuerdo con lo obtenido para la fase de eliminación de ácido nalidíxico después de su administración endovenosa, su cinética se describe más adecuadamente al ajustar los datos a un modelo de dos compartimientos, abierto, como se presenta en la figura 3. En el recuadro (A) de esta misma figura se muestra un modelo farmacocinético de las constantes de paso de un comportamiento a otro (K_{12} y K_{21}) y la constante de eliminación central (K_{el}).

En el cuadro 3 se detallan los valores obtenidos de ácido nalidíxico en las fases de distribución y eliminación posteriores a la administración endovenosa de 25 mg/Kg (11).

En el cuadro 4 se describen los valores clínicos de más relevancia y las fórmulas que se requieren para obtenerlos. (4, 16).

DISCUSION

Por referencia a la figura 1 resulta claro que los halos de inhibición obtenidos para la curva de recuperación permiten obtener valores con confiabilidad que fluctúan entre los 0.5 $\mu\text{g/ml}$ y los 20 $\mu\text{g/ml}$ para los sueros problema. También resulta importante hacer énfasis en que las desviaciones estandar obtenidas fueron muy bajas, lo que puede representar un indicio del grado de reproducibilidad de los resultados y la confiabilidad del método propuesto por Bennett y col (5).

En este estudio destacan varios aspectos de la cinética del ácido nalidixico. Por vía intramuscular resulta notable observar que el ácido nalidixico permanece en el organismo con una sola aplicación a niveles superiores que la concentración mínima inhibitoria de 1.2 $\mu\text{g/ml}$ (13), por más de 48 hr. Esto brinda apoyo a la tendencia terapéutica de los clínicos de aplicar una sola vez el fármaco, práctica que por otro lado disminuye manejo y costos. No obstante, las concentraciones plasmáticas que se logran no son muy elevadas (Co vía intramuscular = 2.5 $\mu\text{g/ml}$). Sin embargo, resulta prudente añadir que este método de determinación de niveles de antibiótico en sangre, solo contempla la proporción de fármaco libre sin considerar la unión a proteínas plasmáticas.

Considerando que este fármaco tiende a unirse en gran proporción a dichas proteínas, es factible considerar a estos resultados como una evaluación más fidedigna de la acción antimicrobiana del ácido nalidíxico, ya que solo la fracción libre tiene acción bacteriana. Así mismo esta peculiaridad del método de Bennett y col (5) con respecto a otras mediciones químicas o con material radiactivo explican las notables diferencias encontradas entre las concentraciones que se detallan para seres humanos (de 3 a 50 µg/ml)(3) y las aquí encontradas.

A pesar de la confiabilidad de los resultados en cuanto a la cinética que brinda la técnica de Bennett y col (5), podría hacerse una segunda consideración con respecto a los valores absolutos, por lo que sería interesante utilizar técnicas más exactas como la de ácido nalidíxico radiactivo. Sin embargo es imperativo señalar que una concentración mínima inhibitoria de la cinética en plasma no es paralelo del mismo valor in vitro; esto es, si la concentración de ácido nalidíxico en plasma fue baja, indica muy posiblemente que la concentración tisular es notablemente elevada, con la consecuente ventaja terapéutica a dicho nivel.

Por otro lado, tanto los bajos niveles plasmáticos de ácido nalidíxico por vía intramuscular como los observados por vía endovenosa (Co vía endovenosa = 2.0 µg/ml), pueden explicarse en términos de un amplio volumen de distribución, que en el caso de este ensayo llegaron a 3.38 l/Kg. Obviamente este valor es contrario al bajo volumen de distribución que el ácido nalidíxico muestra en seres humanos.

Pero no es raro que los datos cinéticos varíen tanto entre especies. Por ejemplo el cloranfenicol se absorbe en más del 95% del tracto gastrointestinal de todas las especies mientras que en los becerros dicha absorción no alcanza el 50% (2).

Es posible que pueda hacerse la recomendación de una revisión más detallada de la cinética del ácido nalidíxico en seres humanos puesto que los volúmenes de distribución de 0.26 a 0.45 l/Kg (16) no explican muchos de sus efectos terapéuticos, como la eficacia del 100% contra *Shigella* spp (18, 21). Por el contrario, como ya se mencionó en pollos, el ácido nalidíxico mostró un magnífico volumen de distribución y quizá tan superior a lo esperado, que pueda pensarse en la fijación del producto a algún tejido a manera de secuestro parcial del fármaco. Empero, los resultados tan aparentemente alentadores del fármaco en la clínica, hacen pensar que este secuestro no es de gran importancia.

Por otro lado, la notable congruencia de una larga vida media de eliminación y una corta vida media de distribución, así como una cinética de dos compartimientos apoyan a este último punto de vista de gran afinidad de un tejido por el ácido nalidíxico y también resulta congruente con una depuración de 0.012 ul/min/Kg y una constante de eliminación notablemente baja. Más aún, la K_{12} resulta 30% superior a la K_{21} , lo que puede explicar en parte la tendencia del fármaco a permanecer en el individuo y que resulta además diametralmente opuesto a la tendencia del ácido nalidíxico de eliminarse casi por completo en 8 hr en seres humanos (1), pero en congruencia con la vida media de este fármaco en becerros que se informa como prolongada (24 hr) (7).

Dadas las consideraciones anteriores es posible recomendar al ácido nalidíxico para infecciones por gram negativos que requieran una concentración tisular elevada y que con una sola aplicación se mantengan los niveles terapéuticos por más de 48 hr, situación que se estableció empíricamente entre los clínicos especialistas en aves.

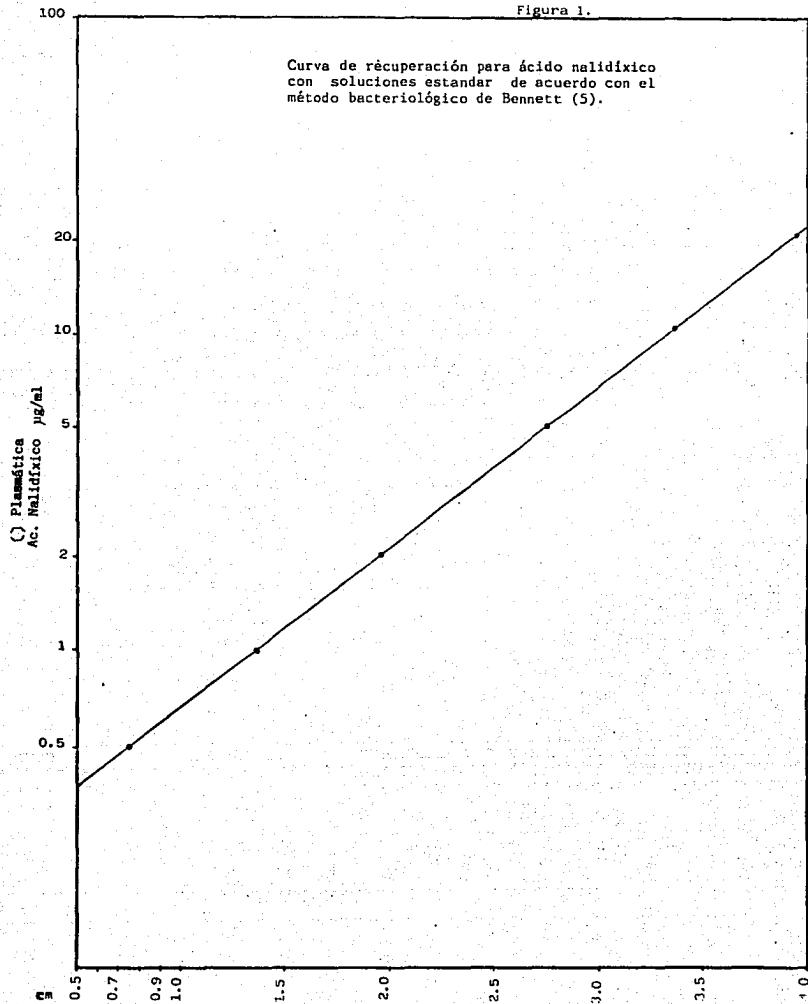
Sin embargo, habrá que determinar la sensibilidad de las bacterias patógenas de aves a este fármaco antes de poder prescribir con mayor precisión su uso y en términos de salud pública, determinar el tiempo de eliminación de residuos en pollo y en aves de postura para lograr que este fármaco se incorpore exitosamente al armamentario terapéutico del Veterinario.

CUADRO 1

Valores de halo de inhibición en cm para la curva de recuperación con medias y desviaciones estandar conforme al método bacteriológico de Bennett (5).

CONCENTRACION DE ACIDO NALIDIXICO µg/ml	Lecturas de halos de inhibición						
	1 (cm)	2 (cm)	3 (cm)	4 (cm)	5 (cm)	\bar{x} (cm)	Ds (cm)
0.50	0.77	0.73	0.74	0.76	0.75	0.75	+/- 0.015
1.00	1.33	1.36	1.35	1.35	1.36	1.35	+/- 0.012
2.00	1.97	1.95	1.94	1.97	1.92	1.95	+/- 0.021
5.00	2.69	2.80	2.76	2.73	2.77	2.75	+/- 0.041
10.00	3.42	3.30	3.25	3.43	3.35	3.35	+/- 0.077
20.00	4.00	3.92	3.96	3.91	3.96	3.95	+/- 0.036

Figura 1.

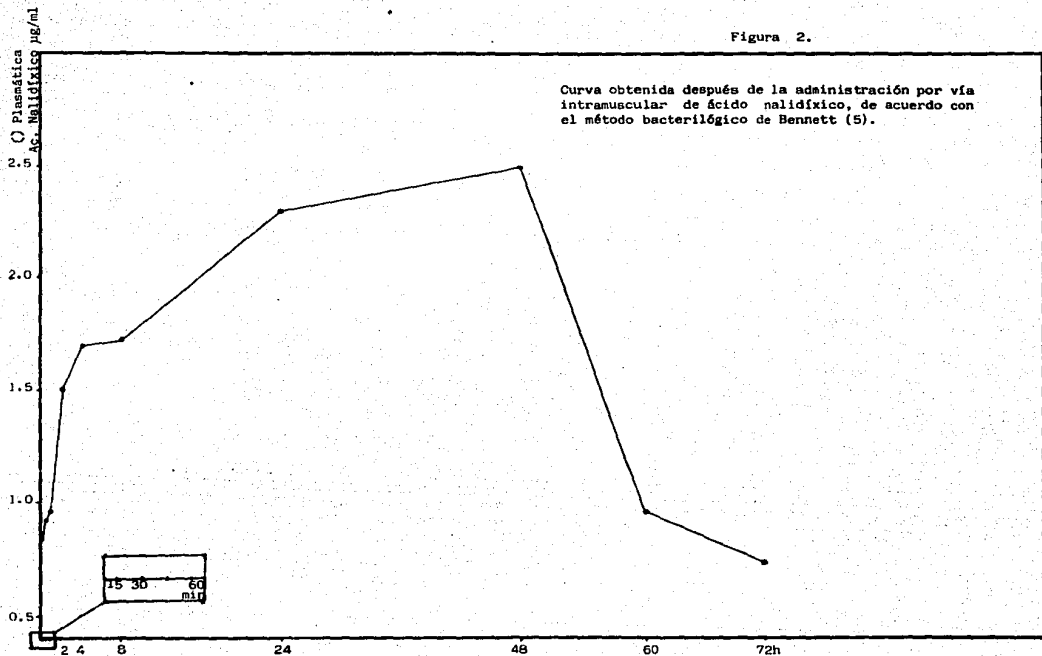


CUADRO 2

Valores para la curva por vía intramuscular donde se representan los niveles medios plasmáticos de ácido nalidixico con sus desviaciones estandar.

TIEMPO DE SANGRADO	CONCENTRACION PLASMATICA ACIDO NALIDIXICO $\mu\text{g} / \text{ml}$						\bar{x}	D_s
	1	2	3	4	5			
15 min	0.85	0.84	0.84	0.83	0.84	0.84	+/- 0.007	
30 min	0.93	0.91	0.91	0.92	0.93	0.92	+/- 0.010	
1 hr	0.93	0.98	0.94	0.96	0.99	0.96	+/- 0.025	
2 hr	1.52	1.44	1.52	1.53	1.49	1.50	+/- 0.036	
4 hr	1.68	1.72	1.68	1.73	1.69	1.70	+/- 0.023	
8 hr	1.76	1.72	1.70	1.69	1.73	1.72	+/- 0.027	
24 hr	2.34	2.30	2.29	2.31	2.26	2.30	+/- 0.029	
48 hr	2.48	2.52	2.49	2.51	2.50	2.50	+/- 0.015	
60 hr	0.95	0.97	0.94	0.97	0.97	0.96	+/- 0.014	
72 hr	0.73	0.75	0.75	0.76	0.70	0.74	+/- 0.025	

Figura 2.

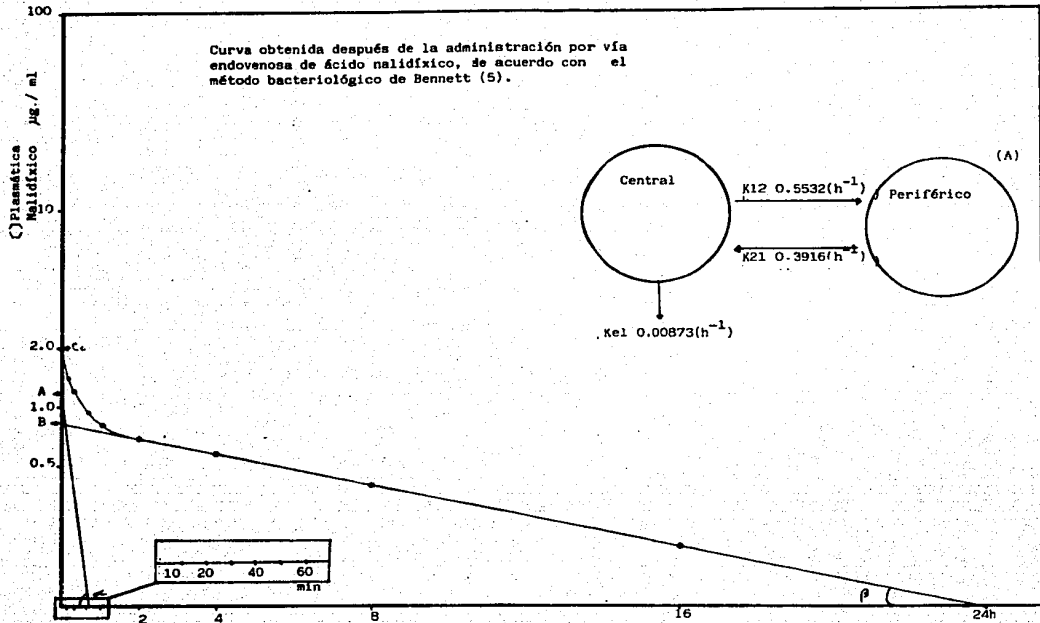


CUADRO 3

Valores plasmáticos de ácido nalidixico por vía endovenosa, donde se representa la media de los niveles plasmáticos con su desviación estándar.

TIEMPO DE SANGRADO	1	2	3	4	5	\bar{x}	Ds
10 min	1.41	1.39	1.38	1.40	1.42	1.40	+/- 0.015
20 min	1.22	1.17	1.20	1.21	1.20	1.20	+/- 0.018
40 min	0.93	0.90	0.94	0.97	0.96	0.94	+/- 0.027
60 min	0.79	0.82	0.81	0.78	0.80	0.80	+/- 0.015
2 hr	0.67	0.70	0.72	0.68	0.68	0.69	+/- 0.020
4 hr	0.58	0.56	0.62	0.60	0.54	0.58	+/- 0.031
8 hr	0.42	0.39	0.41	0.40	0.38	0.40	+/- 0.015
16 hr	0.23	0.17	0.21	0.20	0.19	0.20	+/- 0.022
24 hr	0.09	0.10	0.11	0.09	0.11	0.10	+/- 0.010

Figura 3.



CUADRO 4. Valores farmacocinéticos del ácido nalidíxico en pollos de engorda después de la administración por vía endovenosa con una dosis única de 25 mg/Kg (9).

Valores		Fórmula	Resultado
C_0	Concentración al tiempo cero extrapolado		2 $\mu\text{g/ml}$
V_c	Volumen de distribución del comportamiento central	$V_c = \frac{\text{Dosis Total IV}}{C_0}$	12.5 l
Vd área	Volumen de distribución área	$Vd \text{ \AA}rea = \frac{C_0}{(A/\alpha + B/\beta)\beta}$	3.38 l/Kg
Cl_t	Depuración	$Vd \text{ \AA}rea \times \beta$	0.012 ml/min/Kg
α	Constantes de declinación inicial y terminal en las concentraciones séricas	$\alpha \text{ tang} = \frac{\log A}{t}$	0.95 (h^{-1})
β		$\beta \text{ tang} = \frac{\log B}{t}$	0.0036 (h^{-1})
$T_{1/2}$ dist.	Vida media	Por gráfica	12 min
$T_{1/2}$ dist-elim	Vida media posterior a la distribución	Por gráfica	7 h 50 min
K_{12}	Constantes de paso de un comportamiento a otro.	$K_{12} = \alpha + \beta - K_{21} - K_{el}$	0.5532 (h^{-1})
K_{21}		$K_{21} = \frac{A\beta + B\alpha}{A + B}$	0.3916 (h^{-1})
K_{el}	Constante de eliminación central	$K_{el} = \frac{\alpha\beta}{K_{21}}$.00873 (h^{-1})
A	Intersección a tiempo cero con el eje de las fases de		1.18 $\mu\text{g/ml}$
B	distribución y eliminación respectivamente		0.82 $\mu\text{g/ml}$

BIBLIOGRAFIA

1. Akbari, A., Ward, J. N., Hilf, M. M. & Draper, J. W.: Neggram (nalidixic acid) in Treatment of urinary infections. J. Urol. 92:552, (1964).
2. Albert, A.: The selectivity of Drugs. 1a ed. Champman and Hall LTD. Londres, 1975.
3. AMA. American Medical Association.: Drug evaluations. 2a ed. Sciences group, Inc. U.S.A., 1973
4. Baggot, J. D.: Principles of drug disposition in domestic animals. W. B. Saunders Company. Filadelfia, 1977.
5. Bennett, J. V., Brodie, J. L., Benner, E. J., y col: Simplified accurate method for antibiotic assay of clinic specimens. Appl. Microbiol. 14:170-177, (1966).
6. Biro, E. C.: Terapéutica antimicrobiana. 2a ed. Editorial Diógenes, S. A. México, 1973.
7. Brander, G. C., Pugh, D. M. and Bywater, R. J.: Veterinary Applied Pharmacology and Therapeutics. 5a ed. Bailliere Tindall and Cassel, Londres, 1981.

9. Brander, G. C., Pugh, U. M. and Bywater, R. J.: *Veterinary Applied Pharmacology and Therapeutics*. 2a ed. Bailliere Tindall and Cassal, Londres, 1971.
9. Dankin, P.: *Farmacología y Terapéutica Veterinaria*. 4a ed. Compañía Editorial Continental, S. A. México, 1981.
10. Deitz, W. H., Bailey, J. H. and Froelich, E. J.: In vitro antibacterial properties of nalidixic acid, a new drug active again gram-negative organisms. *Antimicrob. Agents and Chemother.* 6:583-587, (1964).
11. Gómez, S. J., Mosqueda, A. y Ocampo, L.: *Terapéutica avícola*. 1a ed. Mendoza Editores e Hijos, México, 1987.
12. Goodman, A., Goodman, L. y Gillman, A.: *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. 6a ed. Editorial Médica Panamericana, México, 1981.
13. Goss, W. A., Deitz, W. H. and Cook, T. H.: Mechanism of action of nalidixic acid on Escherichia coli. *J. Bacteriol.* 88:1112-1113, (1964).
14. Goth, A.: *Farmacología Médica*. 9a ed. Compañía Editorial Continental, S. A. México, 1979.
15. Meyer, F. H., Jawetz, E. y Goldfien, A.: *Manual de Farmacología Clínica*. 4a ed. El Manual Moderno, México, 1980.

16. Niazi, S.: Biopharmaceutics and clinical Pharmacokinetics. Prentice Hall, Inc. Nueva York, 1979.
17. Olarte, J. y Galindo, E.: Aislamiento de Salmonella Typhi resistente a altas concentraciones. Sem. Med. de Méx. 76:138, (1973).
18. Osol, C. A.: Remington's Pharmaceutical Sciences. 16a ed. Mack Publishing Company. Easton, Pennsylvania, 1930.
19. Sumano, L. H. y Ocampo, C. L.: Farmacología Veterinaria. Mc Graw Hill, México, 1987.
20. Vázquez, R. F., y Col.: Mecanismo de acción de los inhibidores de la girasa. Man. Tec. (Bayer):21-26, (1986).
21. Wolfson, I. S. and Hooper, D. C.: The Fluoroquinolones: Structures, Mechanisms of action and resistance and spectra of activity in vitro. Ag. Chemother. 28:581-586, (1985).